

PCT

世界知的所有権

国際事務

特許協力条約に基づいて公

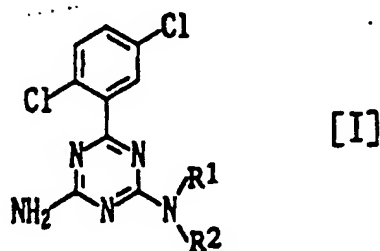


WO 9604914A1

(51) 国際特許分類6 A61K 31/53, 31/535, 31/54, 31/55	A1	(11) 国際公開番号 WO96/04914 (43) 国際公開日 1996年2月22日 (22.02.96)
(21) 国際出願番号 PCT/JP95/01577 (22) 国際出願日 1995年8月8日 (08.08.95) (30) 優先権データ 特願平6/185810 1994年8月8日 (08.08.94) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日本新薬株式会社(NIPPON SHINYAKU CO., LTD.)[JP/JP] 〒601 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 Kyoto, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 上田房雄(UEDA, Fusao)[JP/JP] 〒521-12 滋賀県神崎郡能登川町字長勝寺272-16 Shiga, (JP) 尾崎孝幸(OZAKI, Takayuki)[JP/JP] 〒524 滋賀県守山市播磨田町464 Shiga, (JP) 中村憲一(NAKAMURA, Ken-ichi)[JP/JP] 〒617 京都府長岡京市一里塚二丁目 メゾン神足5-401 Kyoto, (JP)		(81) 指定国 AU, BR, CA, CN, FI, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, RU, UA, US, VN, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title : TRIAZINE DERIVATIVE AND MEDICINE (54) 発明の名称 トリアジン誘導体及び医薬 <div style="text-align: center;"><p>(I)</p></div> (57) Abstract <p>A medicine containing as the active ingredient a triazine derivative represented by general formula (I), a solvate thereof, or a salt thereof and being useful as a hepatitis remedy, wherein R¹ and R² represent each independently hydrogen or (un)substituted alkyl, aralkyl or alkenyl, or NR¹R² represents a cyclic amino group which may bear, in addition to the pertinent nitrogen atom, nitrogen, oxygen or sulfur as the ring atom and may be substituted, provided the case where NR¹R² represents NH₂ is excluded.</p>		

(57) 要約

本発明は、次の一般式〔I〕



で表されるトリアジン誘導体若しくはその溶媒和物又はその塩を有効成分とする医薬に関する。

式中、 R^1 、 R^2 は同一又は異なって水素、無置換若しくは置換のアルキルアラルキル、アルケニルを表すか、又は $NR^1 R^2$ で環状アミノを表す。かかる環状アミノは、当該窒素のほかに環構成原子として窒素、酸素又は硫黄を有していてもよく、更に置換されていてもよい。ただし、 $NR^1 R^2$ が NH_2 である場合を除く。

本発明化合物は、肝炎治療剤として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	DE	ドイツ	LL	リベリア	RU	ロシア連邦
AT	オーストリア	EE	エストニア	LS	レソト	UD	ウズベキスタン共和国
AZ	アゼルバイジャン	ES	スペイン	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	FI	フィンランド	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BE	ベルギー	FR	フランス	LV	ラトヴィア	SK	スロバキア共和国
BG	ブルガリア	GB	イギリス	MC	モナコ	SS	スウェーデン
BY	ベラルーシ	GE	グルジア	MD	モルドバ	SD	スーダン
CA	カナダ	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
CC	中東	HU	ハンガリー	MK	マケドニア共和国	TM	トルクメニスタン
CH	スイス	IE	アイルランド	ML	マリ	TR	トルコ
CI	コート・ジボワール	IT	イタリア	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CM	カメルーン	JP	日本	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CN	中国	KE	ケニア	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CO	コロンビア	KR	韓国	MX	メキシコ	US	米国
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン共和国
DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	NL	オランダ	VN	ベトナム
				NO	ノルウェー		
				NZ	ニュージーランド		
				PL	ポーランド		

明 細 書

トリアジン誘導体及び医薬

技 術 分 野

本発明は、医薬として有用なトリアジン誘導体に関する。

背 景 技 術

肝炎は病因によって、ウイルス性肝炎（A型、B型、C型肝炎や重感染によるもの等）、中毒性肝炎（例えば、薬剤性）、自己免疫性肝炎等に分類される。

これらの中には、遷延化ないしは慢性肝炎に移行する頻度が高い肝炎（C型急性肝炎）や急性増悪を反復して肝硬変へ進行する難治性の肝炎（B型慢性肝炎）等がある。また、劇症化して劇症肝炎となるものもある。

肝炎の治療は、安静、食事療法を基本に治癒機転を高めることを目標とした一般治療の他に、ウイルス性の場合は、ウイルスの増殖を抑制する抗ウイルス療法と、低下した宿主の細胞性免疫能を増強する免疫賦活療法が行われている。肝臓用剤としては、例えば、肝臓加水分解物薬剤、グリチルリチン製剤、還元型グルタチオン、チオプロニン、ポリエノスファチシルコリン等が用いられる。抗ウイルス剤としては、例えば、インターフェロン、アラビノシルアデニン（Ara-A）、アラビノシルアデノシンモノホスフェート（Ara-AMP）、アシクロビル（acyclovir）等が試みられている。免疫調節薬としては、糖質コルチコイド、インターロイキン2、ピシバニール（OK-432）、シアニダノール（cyanidanol）、レバミソール（levamisol）

等が試みられている。インターフェロンは、抗ウイルス作用と同時に免疫学的作用をもっている。プロスタグランジンEには、細胞保護作用があることが知られており、肝細胞保護の面で期待されている。また、ヒト上皮細胞成長因子(hEGF)、ヒト肝細胞成長因子(hHGF)には、細胞合成促進作用が知られており、肝再生促進因子としての臨床応用が期待されているが、未だ基礎的研究の段階である。

最近、B型肝炎の治療や予防としてワクチン療法が勧められている。

しかしながら、いずれも現状では肝炎に有効な満足すべき治療薬でなく、この病気を的とした治療薬、即ち、広範な肝細胞死の防止、再生を促進する有効な薬の創製が強く望まれている。

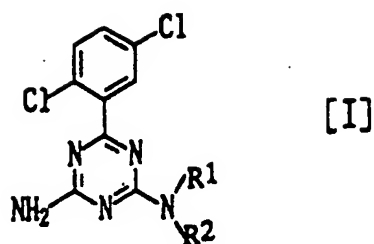
本発明と類似の化学構造を有するベンゾグアナミン誘導体でベンゾグアナミンのフェニルの2位と5位が同時に塩素で置換されていてアミノ基が二つとも無置換である化合物イルソグラジンマレイン酸塩(2,4-ジアミノ-6-(2,5-ジクロロフェニル)-1,3,5-トリアジンマレイン酸塩)が肝細胞保護作用を持っていることや、肝炎に有用な化合物であることが知られている(特開昭58-55423号公報、国際公開91/01733号公報参照)。同様に2,5-ジクロロフェニルを有し、アミノ基の一つがピペリジノ又はモルホリノである化合物、即ち、2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-ピペリジノ-1,3,5-トリアジン及び2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジンは、抗アレルギー作用を有するニコチノイルベンゾグアナミン誘導体を製造するための中間体として知られている(特開昭57-203083号公報、特開昭59-104320号公報)。一方、ベンゾグ

アナミンのフェニルが無置換又はハロゲンで置換されていてアミノ基の一つが置換されている化合物は多数知られている。例えば、アミノが鎖状の置換基で置換されているものとして、アミノ-4-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-6-フェニル-1,3,5-トリアジン を挙げることができる。このものは、樹脂の原料として報告されている (CA 106:34062)。アミノが環状である化合物として、2-アミノ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-フェニル-1,3,5-トリアジン が、鎮痛作用を有することが知られている (CA 84:135722)。しかし、ベンゾグアナミンのフェニルの2位と5位が同時に塩素原子で置換されていてアミノ基の一つが置換アミノである化合物については、上記のアミノ基がピペリジノ基又はモルホリノである化合物を除いて全く知られていない。

発 明 の 開 示

本発明の目的は、新規な構造を有し、毒性が低く、肝炎に有効なトリアジン誘導体及びそれを有効成分とする優れた医薬品を提供することにあった。

本発明者らは、上記目的を達成するために、新規な構造を有する種々の化合物を合成し、検討する過程において下記の一般式(1)で表される化合物が、前記の特開昭58-55423号公報や国際公開91/01733号公報に開示の化合物イルソグラジンマレイン酸塩〔6-(2,5-ジクロロフェニル)-1,3,5-トリアジンマレイン酸塩〕と比較して、哺乳動物において極めて優れた肝炎抑制作用及び肝発癌抑制作用を有し、毒性が低く、肝炎治療剤として有用であることを見だし、本発明を完成した。



本発明は、一つには、上記の一般式〔I〕で表される化合物及びその溶媒和物並びにその塩を有効成分とする医薬、さらには、一般式〔I〕で表される化合物若しくはその溶媒和物、又はその塩に関するものである。

式中、 R^1 、 R^2 は同一又は異なって、水素、置換されていてもよいアルキル、アラルキル、アラルケニル、若しくはアリールを表すか、又は R^1 と R^2 が隣接するNと一緒になって NR^1R^2 で4～8員の環状アミノを表す。かかる環状アミノは、当該窒素のほか、に環構成原子として窒素、酸素又は硫黄を有していてもよく、更に置換されていてもよい。

その化学構造上の特徴は、ベンゾグアナミンのフェニルの2位と5位が同時に塩素原子で置換されていて二つのアミノ基の中、一方がフリーで、他方が置換アミノである点にある。

上記の一般式〔I〕で表される化合物のうち、 R^1 と R^2 がともに水素である場合、及び NR^1R^2 がピペリジノ又はモルホリノである場合を除いて、本発明化合物は、文献未記載の新規化合物である。これらの化合物は公知の化合物であり、化合物としては、本発明の範囲に含まれないが、この化合物の優れた肝炎抑制作用は、本発明者らが初めて見出したものであり、医薬としては本発明の範囲

に含まれるものである。

以下に、本発明を詳述する。

R¹、R²として表されるアルキルとしては、直鎖又は分枝鎖状の炭素数1～10のもの、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、イソヘプチル、n-オクチル、イソオクチル、n-ノニル、イソノニル、n-デシル、イソデシル等を挙げることができる。中でも炭素数1～4のアルキルが好ましい。かかるアルキルは、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、環状アミノ、カルボキシ、カルバモイル、アリールオキシ、アロイルオキシからなるグループから選択される同一又は異なった一つ乃至三つの置換基によって置換されていてもよい。中でもヒドロキシが好ましい。かかる置換基がアリールを有する場合、炭素数1～4のアルキル又はアルコキシで置換されていてもよい。

置換基を有するアルキルの具体例としては、以下のものを挙げることができる。

ヒドロキシアルキルとしては、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシブチル、5-ヒドロキシペンチル、6-ヒドロキシヘキシル、7-ヒドロキシヘプチル、8-ヒドロキシオクチル、9-ヒドロキシノニル、10-ヒドロキシデシル等を挙げることができる。

アルコキシアルキルのアルコキシとしては、直鎖又は分枝鎖状の炭素数1～4のもの、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、

イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等を挙げることができる。アルコキシアルキルの具体例としては、2-メトキシエチル、3-メトキシプロピル、2-メトキシプロピル、4-メトキシブチル、3-メトキシブチル、5-メトキシペンチル、6-エトキシヘキシル、7-エトキシヘプチル、8-エトキシオクチル、9-プロポキシノニル、10-プロポキシデシル等を挙げることができる。

アミノアルキルとしては、2-アミノエチル、3-アミノプロピル、2-アミノプロピル、4-アミノブチル、3-アミノブチル、5-アミノペンチル、6-アミノヘキシル、7-アミノヘプチル、8-アミノオクチル、9-アミノノニル、10-アミノデシル等を挙げることができる。

モノアルキルアミノアルキルの具体例としては、2-メチルアミノエチル、3-メチルアミノプロピル、4-メチルアミノブチル、3-エチルアミノプロピル、3-エチルアミノブチル、5-エチルアミノペンチル、6-エチルアミノヘキシル、7-プロピルアミノヘプチル、8-プロピルアミノオクチル、9-ブチルアミノノニル、10-ブチルアミノデシル等を挙げることができる。

ジアルキルアミノアルキルとしては、2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル、3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル、4-(N,N-ジメチルアミノ)ブチル、3-(N,N-ジエチルアミノ)プロピル、3-(N,N-ジエチルアミノ)ブチル、5-(N,N-ジエチルアミノ)ペンチル、6-(N,N-ジエチルアミノ)ヘキシル、7-(N,N-ジプロピルアミノ)ヘプチル、8-(N,N-ジプロピルアミノ)オクチル、9-(N,N-ジブチルアミノ)ノニル、10-(N,N-ジブチルアミノ)デシル等を挙げることが

できる。

アリールアミノアルキルのアリールアミノとしては、例えば、アニリノ、ナフチルアミノを挙げることができる。

環状アミノアルキルの環状アミノとしては、 NR^1R^2 として後記する4～8員のを挙げることができ、特にピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノが好ましい。かかる環状アミノは、炭素数3～13のアラルキルで置換されていてもよい。

カルボキシアルキルとしては、1-カルボキシメチル、2-カルボキシエチル、3-カルボキシプロピル、2-カルボキシプロピル、4-カルボキシブチル、3-カルボキシブチル、5-カルボキシペンチル、6-カルボキシヘキシル、7-カルボキシヘプチル、8-カルボキシオクチル、9-カルボキシノニル、10-カルボキシデシル等を挙げることができる。

カルバモイルアルキルとしては、1-カルバモイルメチル、2-カルバモイルエチル、3-カルバモイルプロピル、2-カルバモイルプロピル、4-カルバモイルブチル、3-カルバモイルブチル、5-カルバモイルペンチル、6-カルバモイルヘキシル、7-カルバモイルヘプチル、8-カルバモイルオクチル、9-カルバモイルノニル、10-カルバモイルデシル等を挙げることができる。

アリールオキシアルキルのアリールとしては、炭素数6～13のフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニル等を挙げることができる。特に、フェニルが好ましい。

アロイルオキシアルキルのアロイルとしては、炭素数7～10のもの、例えば、ベンゾイル、ニコチノイル等を挙げることができる。

特にベンゾイルが好ましい。

アラルキルとしては、炭素数7～14のもの、例えば、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、ジフェニルメチル等を挙げることができる。

アラルケニルとしては、炭素数7～10のもの、例えば、シンナミル、3-フェニルアリル等を挙げることができる。

アリールとしては、アリールオキシのアリールとして前記したものを挙げることができる。中でもフェニルが好ましい。

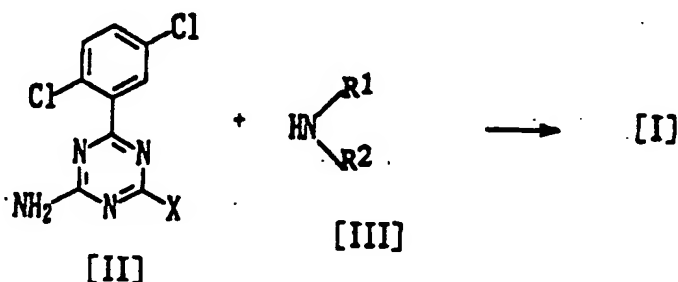
上記の置換基にアリールを含むものは、アリール部分が1～3個の同一又は異なる炭素数1～4のアルキルやアルコキシで置換されていてもよい。

NR¹ R² として表される4～8員の環状アミノとしては、例えば、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-3-イル、3-ピロリン-1-イル、ピペリジノ、ヘキサメチレンイミノ、オクタヒドロアゾシン-1-イル、ピペラジン-1-イル、ホモピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ等を挙げることができる。かかる環状アミノとしては、5～6員のものが好ましく、特にピロリジン-1-イル、ピペリジノ、モルホリノが好ましい。かかる環状アミノは、ヒドロキシ、オキシ、カルボキシ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アリールオキシアルキル、アミノアルキル、アルキルスルホニルアミノアルキル、アルキルスルホニルアミノ、アルキルスルホニルアラルキル、アルキルスルホニル、アリール、アラルキル、2-ピリミジニル、環状アミノからなるグループから選択される1～4個の置換基によって置換されていてもよい。該置換基に含まれるアルキルとしては、

直鎖状又は分枝鎖状の炭素数 1～4 の前記したものを挙げる事ができる。該置換基に含まれるアリールとしては、炭素数 6～12 の前記したものを挙げる事ができる。かかるアリールは炭素数 1～4 のアルキル又はアルコキシで置換されていてもよい。 NR^1R^2 として表される環状アミノの置換基としては、特にヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキシ、アミノ、アルキルが好ましい。

本発明に含まれる化合物〔I〕の塩としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、フッ化水素酸、臭化水素酸等の鉱酸の塩、又は、酢酸、酒石酸、乳酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、カンファースルホン酸等の有機酸の塩等を挙げる事ができる。

本発明に係る式〔I〕で表される化合物は、例えば、次の方法によって取得することができる。



即ち、ハロゲノトリアジン誘導体〔II〕（式中、Xは塩素又はフッ素原子）とアミン〔III〕を塩基の存在下、反応に不活性な溶媒中で 0～200℃、好ましくは 25～100℃で反応させることにより〔I〕を製造することができる。反応溶媒としては、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)等

の非プロトン性極性溶媒、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジオキサン等のエーテル類、メチルセロソルブ、エチレングリコールジメチルエーテル等のグリム類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類又はこれらの混合溶媒を用いることができる。塩基としては、炭酸アルカリ塩（例、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等）、炭酸水素アルカリ塩（例、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等）、水酸化アルカリ（例、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等）のような無機塩基又はトリエチルアミン、ピリジンのような有機塩基を用いることができる。これらの塩基に代えて過剰のアミン（ HNR^1R^2 ）を用いることもできる。

反応時間は、原料や使用する塩基、溶媒の種類により異なるが、通常、数分～24時間が適当である。

アミン〔111〕の使用量は、通常、〔11〕1モルに対し、当モル以上、好ましくは1～1.2モル使用する。塩基の使用量は、通常、〔11〕1モルに対し、当モル以上、好ましくは1～2モル使用する。

出発原料の〔11〕は、公知の方法（特開昭51-70781号公報参照）に従って製造することができる。〔111〕は市販のものを用いるか、後に掲げる参考例のようにして製造することができる。

本発明化合物〔1〕の中には、不斉炭素を一つ又は二つ有し、そのために光学活性体が存在するものがあるが、各光学活性体及びそれらの混合物も本発明に含まれる。

かかる光学活性体は、その混合物より公知の方法、例えば、光学

活性体分離用カラムを用いるか、又はその塩基性を利用して酸（酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、10-カンファースルホン酸等）を用いて光学分割することができる。また、予め調製した光学活性な化合物〔I I I〕を原料として用いることにより得ることができる。

本発明化合物〔I〕は、公知の方法により、前記した塩を形成させることができる。例えば、本発明化合物〔I〕の塩酸塩は、本発明化合物〔I〕を塩酸のアルコール溶液に溶解することにより得ることができる。

本発明化合物〔I〕の中、カルボキシを有する化合物は、公知の方法により塩を形成させることができる。塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩及びカルシウム塩等のアルカリ土類金属塩等を挙げることができる。例えば、本発明化合物〔I〕のアルカリ金属塩は、カルボキシを有する本発明化合物〔I〕に、好ましくは、アルコール系溶媒中で1当量の水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム等を加えることにより得ることができる。本発明化合物〔I〕のアルカリ土類金属塩は、前記方法により製造したアルカリ金属塩を水、メタノール、エタノール又はその混合溶媒に溶解し、1当量の塩化カルシウム等を加えることにより得ることができる。

本発明化合物〔I〕又はその塩の溶媒和物（水和物も含む）も本発明に含まれる。溶媒和物は、通常、対応する溶媒又は対応する溶媒を含む適当な混合溶媒から被溶媒和物を再結晶することにより得ることができる。例えば、本発明化合物〔I〕の水和物は、本発明

化合物〔Ⅰ〕を含水アルコールから再結晶することにより得ることができる。

本発明化合物〔Ⅰ〕は、結晶多形をとる場合がある。その結晶多形も本発明に含まれる。

このようにして製造される目的化合物〔Ⅰ〕は、それ自体公知の手段、例えば、濃縮、液性変換、転溶、溶媒抽出、結晶化、分留、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

本発明化合物は、肝炎治療剤として有用である。

本発明化合物を医薬として投与する場合、本発明化合物はそのまま又は医薬的に許容される無毒性かつ不活性の担体中に、例えば、0.1%～99.5%、好ましくは0.5%～90%含有する医薬組成物として、人を含む哺乳動物に投与される。

担体としては、固形、半固形、又は液状の希釈剤、充填剤、及びその他の処方用の助剤一種以上が用いられる。医薬組成物は、投与単位形態で投与することが望ましい。本発明医薬組成物は、経口投与、組織内投与、局所投与（経皮投与等）又は経直腸的に投与することができる。これらの投与方法に適した剤型で投与されるのはもちろんである。例えば、経口投与が特に好ましい。

肝炎治療剤としての用量は、年齢、体重等の患者の状態、投与経路、病気の性質と程度等を考慮した上で調整することが望ましいが、通常は、成人に対して本発明の有効成分量として、経口投与の場合、1日あたり、100 μ g ～ 100mg/ヒトの範囲、好ましくは、500 μ g ～ 30mg/ヒトの範囲である。場合によっては、これ以下でも足りるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。また1日

2～3回に分割して投与することもできる。

経口投与は固形又は液状の用量単位、例えば、末剤、散剤、錠剤、糖衣剤、カプセル剤、顆粒剤、懸濁剤、液剤、シロップ剤、ドロップ剤、舌下錠その他の剤型によって行うことができる。

末剤は活性物質を適当な細かさにするにより製造される。散剤は活性物質を適当な細かさとし、ついで同様に細かくした医薬用担体、例えば澱粉、マンニトールのような可食性炭水化物その他と混合することにより製造される。必要に応じ風味剤、保存剤、分散剤、着色剤、香料その他のものを混じてもよい。

カプセル剤は、まず上述のようにして粉末状となった末剤や散剤あるいは錠剤の項で述べるように顆粒化したものを、例えばゼラチンカプセルのようなカプセル外皮の中へ充填することにより製造される。滑沢剤や流動化剤、例えばコロイド状のシリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、固形のポリエチレングリコールのようなものを粉末状態のものに混合し、然るのちに充填操作を行うこともできる。崩壊剤や可溶化剤、例えばカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、を添加すれば、カプセル剤が摂取されたときの医薬の有効性を改善することができる。

また、本品の微粉末を植物油、ポリエチレングリコール、グリセリン、界面活性剤中に懸濁分散し、これをゼラチンシートで包んで軟カプセル剤とすることができる。錠剤は賦形剤を加えて粉末混合

物を作り、顆粒化もしくはスラグ化し、ついで崩壊剤又は滑沢剤を加えたのち打錠することにより製造される。粉末混合物は、適当に粉末化された物質を上記の希釈剤やベースと混合し、必要に応じ結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール等）、溶解遅延化剤（例えば、パラフィン等）、再吸収剤（例えば、四級塩）や吸着剤（例えばベントナイト、カオリン、リン酸ジカルシウム等）をも併用してもよい。粉末混合物は、まず結合剤、例えばシロップ、澱粉糊、アラビアゴム、セルロース溶液又は高分子物質溶液で湿らせ、攪拌混合し、これを乾燥、粉碎して顆粒とすることができる。このように粉末を顆粒化するかわりに、まず打錠機にかけたのち、得られる不完全な形態のスラグを破砕して顆粒にすることも可能である。このようにして作られる顆粒は、滑沢剤としてステアリン酸、ステアリン酸塩、タルク、ミネラルオイルその他を添加することにより、互いに付着することを防ぐことができる。このように滑沢化された混合物をついで打錠する。こうして製造した素錠にフィルムコーティングや糖衣を施すことができる。

また薬物は、上述のように顆粒化やスラグ化の工程を経ることなく、流動性の不活性担体と混合したのちに直接打錠してもよい。シラックの密閉被膜からなる透明又は半透明の保護被覆、糖や高分子材料の被覆、及び、ワックスよりなる脂上被覆の如きも用いる。他の経口投与剤型、例えば溶液、シロップ、エリキシル等もまたその一定量が薬物の一定量を含むように用量単位形態にすること

ができる。シロップは、化合物を適当な香味水溶液に溶解して製造され、またエリキシルは非毒性のアルコール性担体を用いることにより製造される。懸濁剤は、化合物を非毒性担体中に分散させることにより処方される。可溶化剤や乳化剤（例えば、エトキシ化されたイソステアリルアルコール類、ポリオキシエチレンソルビトールエステル類）、保存剤、風味賦与剤（例えば、ペパミント油、サッカリン）その他もまた必要に応じ添加することができる。

必要とあらば、経口投与のための用量単位処方は、マイクロカプセル化してもよい。該処方または被覆をしたり、高分子・ワックス等中にうめこんだりすることにより作用時間の延長や持続放出をもたらすこともできる。

組織内投与は、皮下・筋肉又は静脈内注射用とした液状用量単位形態、例えば溶液や懸濁剤の形態を用いることによって行うことができる。これらのものは、化合物の一定量を、注射の目的に適合する非毒性の液状担体、例えば水性や油性の媒体に懸濁し又は溶解し、ついで該懸濁液又は溶液を滅菌することにより製造される。注射液を等張にするために非毒性の塩や塩溶液を添加してもよい。更に安定剤、保存剤、乳化剤等を併用することもできる。

直腸投与は、化合物を低融点の水に可溶又は不溶の固体、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、半合成の油脂（例えば、ウイテプゾール、登録商標）、高級エステル類（例えばパルミチン酸ミリスチルエステル）及びそれらの混合物に溶解又は懸濁させて製造した坐剤等を用いることによって行うことができる。

発明を実施するための最良の形態

次に、本発明化合物の代表的化合物について実施例及び試験例を挙げて、本発明を更に詳しく説明するが、本発明がこれらのみに限定されるものではない。

参考例 1

トランス-4-ヒドロキシ- γ -プロピノールの合成

-10℃に冷却したリチウムアルミニウムヒドライド1.57gを乾燥THF 30mlに懸濁した液に、トランス-4-ヒドロキシ- γ -プロピノルメチルエステル3.00gのTHF 10ml溶液を-10~-5℃に保ちながら、滴下した。室温で2時間攪拌し、その後、30分還流した。酢酸エチル及び含水THFを加え、濾過した。不溶物をTHFで洗浄した後、濾液を減圧濃縮して黄色油状物2.0gを得た。

参考例 2

3-ヒドロキシメチルアゼチジンの合成

1-ジフェニルメチル-3-ヒドロキシメチルアゼチジン8.00g、5%-Pd/C 2.50g、メタノール80mlの懸濁液を300mlの中圧還元容器に調整し、水素ガス 5.1kg/cm²、50℃で15時間反応した。反応液を自然濾過し、濾別したPd/Cをメタノールで十分に洗浄し、濾液と洗液を合わせて減圧濃縮した。濃縮残渣にn-ヘキサン約30mlを加え、十分に攪拌した後、分液して上澄みをデカンテーションし、粗製の3-ヒドロキシメチルアゼチジンを2.85g得た。

同様にして1-ジフェニルメチル-3-ヒドロキシアゼチジン10.11gを用いて、3-ヒドロキシアゼチジンを3.24g得た。

参考例 3

3-メタンスルホニルアミノピロリジンの合成

(第1工程) 3-アミノ-1-ベンジルピロリジン7.00g、炭酸カリウム6.04g、THF100mlの懸濁液を室温下、攪拌しながら、メタンスルホニルクロリド5.00gのTHF溶液(40ml)をゆっくり滴下し、室温で20時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルに懸濁させ、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィー(C-200/登録商標、CHCl₃ → CHCl₃:MeOH=30:1)で精製し、淡褐色油状の1-ベンジル-(3-メタンスルホニルアミノ)ピロリジン10.10gを得た。

(第2工程) 上記で得た化合物10.00g、5%-Pd/C 2.00g、メタノール50ml酢酸10mlの懸濁液を300mlの中圧還元容器に調整し、水素ガス5.1kg/cm²、40°Cで15時間反応した。反応液を参考例2と同様に後処理し、3-メタンスルホニルアミノピロリジン9.20gを得た。

実施例1

2-アミノ-4-[N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-6-(2,5-ジクロロフェニル)-1,3,5-トリアジンの合成

ジエタノールアミン9.2g、N,N-ジメチルホルムアミド200ml、無水炭酸カリウム15gの混合液に、室温下攪拌しながら2-アミノ-4-クロロ-6-(2,5-ジクロロフェニル)-1,3,5-トリアジン20gを加え、7時間室温攪拌した。反応液に攪拌下、水2L(リットル)を加え1時間攪拌して、析出した結晶をろ過、水洗、乾燥し、白色結晶24gを得た。これをメタノールから再結晶し、ろ取、乾燥して目的化合物を白色結晶として21g得た。融点 199 ~ 200°C
元素分析値 (C₁₇H₁₈Cl₂N₄O₂)

計算値 (%) C: 45.36 H: 4.39 N: 20.35

測定値 (%) C: 45.58 H: 4.33 N: 20.46

実施例 2

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-メチルアミノ-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりにメチルアミンを用いて実施例 1 と同様に操作して目的化合物を得た。融点 205 ~ 206℃

元素分析値(C₁₀H₈Cl₂N₃)

計算値 (%) C: 44.47 H: 3.36 N: 25.93

測定値 (%) C: 44.24 H: 3.30 N: 25.70

実施例 3

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-ジメチルアミノ-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりにジメチルアミンを用いて実施例 1 と同様に操作して目的化合物を得た。融点 178 ~ 179℃

元素分析値(C₁₁H₁₁Cl₂N₃)

計算値 (%) C: 46.50 H: 3.90 N: 24.65

測定値 (%) C: 46.45 H: 3.73 N: 24.39

実施例 4

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりにエタノールアミンを用いて実施例 1 と同様に操作して目的化合物を得た。融点 198 ~ 199℃

元素分析値(C₁₁H₁₁Cl₂N₃O)

計算値(%) C: 44.02 H: 3.69 N: 23.33

測定値(%) C: 43.82 H: 3.46 N: 23.01

実施例 5

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-[N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりにN-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミンを用いて実施例1と同様に操作して目的化合物を得た。

融点 153 ~ 155°C

元素分析値(C₁₁H₁₁Cl₂N₃O)

計算値(%) C: 45.88 H: 4.17 N: 22.29

測定値(%) C: 45.60 H: 4.06 N: 22.25

実施例 6

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-(2-メトキシエチルアミノ)-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりに2-メトキシエチルアミンを用いて実施例1と同様に操作して目的化合物を得た。

融点 195 ~ 197°C

元素分析値(C₁₁H₁₁Cl₂N₃O)

計算値(%) C: 45.88 H: 4.17 N: 22.29

測定値(%) C: 45.72 H: 3.90 N: 22.12

実施例 7

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-(8-ジエチルアミノ-1-オクチルアミノ)-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりに8-ジエチルアミノ-1-オクチルア

ミンを用いて実施例1と同様に操作して目的化合物を得た。

融点 101 ~ 102°C

元素分析値(C₂₁H₂₂Cl₂N₄)

計算値(%) C: 57.40 H: 7.34 N: 19.12

測定値(%) C: 57.16 H: 7.48 N: 18.92

実施例 8

2-アミノ-4-ベンジルアミノ-6-(2,5-ジクロロフェニル)-1,3,5-トリアジン

ジェタノールアミンの代わりにベンジルアミンを用いて実施例1と同様に操作して目的化合物を得た。 融点 200 ~ 201°C

元素分析値(C₁₈H₁₄Cl₂N₄)

計算値(%) C: 55.51 H: 3.78 N: 20.23

測定値(%) C: 55.78 H: 3.66 N: 20.07

実施例 9

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-[4-(2-ピリミジル)ピペラジン-1-イル]-1,3,5-トリアジン

ジェタノールアミンの代わりに4-(2-ピリミジル)ピペラジンを
用いて実施例1と同様に操作して目的化合物を得た。

融点 224 ~ 225°C

元素分析値(C₁₇H₁₀Cl₂N₆)

計算値(%) C: 50.63 H: 4.00 N: 27.79

測定値(%) C: 50.48 H: 3.91 N: 27.92

実施例 10

2-アミノ-4-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-6-(2,5-ジクロロフェ

ニル)-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりにN-メチルベンジルアミンを用いて実施例1と同様に操作して目的化合物を得た。

融点 163 ~ 164°C

元素分析値(C₁₇H₁₃Cl₂N₃)

計算値(%) C: 56.68 H: 4.20 N: 19.44

測定値(%) C: 56.81 H: 4.20 N: 19.47

実施例11

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-[2-(ジエチルアミノ)エチルアミノ]-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりに(N,N-ジエチルエチレンジアミン)を用いて実施例1と同様に操作して目的化合物を得た。

融点 141 ~ 142°C

元素分析値(C₁₈H₂₀Cl₂N₄)

計算値(%) C: 50.71 H: 5.67 N: 23.65

測定値(%) C: 50.63 H: 5.64 N: 23.50

実施例12

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-フェネチルアミノ-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりにフェネチルアミンを用いて実施例1と同様に操作して目的化合物を得た。

融点 217 ~ 218°C

元素分析値(C₁₇H₁₃Cl₂N₃)

計算値(%) C: 56.68 H: 4.20 N: 19.44

測定値 (%) C: 56.94 H: 4.16 N: 19.58

実施例 1 3

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-(2-フェノキシエチルアミノ)-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりに2-フェノキシエチルアミンを用いて実施例 1 と同様に操作して目的化合物を得た。

融点 172 ~ 173℃

元素分析値(C₁₇H₁₁Cl₂N₃O)

計算値 (%) C: 54.27 H: 4.02 N: 18.61

測定値 (%) C: 54.45 H: 3.80 N: 18.68

実施例 1 4

2-アミノ-4-アニリノ-6-(2,5-ジクロロフェニル)-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりにアニリンを用いて実施例 1 と同様に操作して目的化合物を得た。

融点 180 ~ 181℃

元素分析値(C₁₇H₁₁Cl₂N₃)

計算値 (%) C: 54.24 H: 3.34 N: 21.08

測定値 (%) C: 54.36 H: 3.41 N: 21.15

実施例 1 5

2-アミノ-4-[(カルボキシメチル)アミノ]-6-(2,5-ジクロロフェニル)-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりにグリシンを用いて実施例 1 と同様に操作して目的化合物を得た。

融点 271 ~ 272°C (分解)

元素分析値(C₁₁H₈Cl₂N₂O₂)

計算値(%) C: 42.06 H: 2.89 N: 22.29

測定値(%) C: 42.04 H: 2.96 N: 22.23

実施例 16

2-アミノ-4-シンナミルアミノ-6-(2,5-ジクロロフェニル)-1,3,5-
トリアジン

ジエタノールアミンの代わりにシンナミルアミンを用いて実施例
1と同様に操作して目的化合物を得た。

融点 198 ~ 199°C

元素分析値(C₁₁H₁₀Cl₂N₄)

計算値(%) C: 58.08 H: 4.06 N: 18.81

測定値(%) C: 58.21 H: 4.10 N: 18.90

実施例 17

2-アミノ-4-(2-アミノエチルアミノ)-6-(2,5-ジクロロフェニル)-
1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりにエチレンジアミンを用いて実施例
1と同様に操作して目的化合物を得た。

融点 152 ~ 153°C

元素分析値(C₁₁H₁₂Cl₂N₄)

計算値(%) C: 44.16 H: 4.04 N: 28.09

測定値(%) C: 44.11 H: 3.93 N: 28.06

実施例 18

2-アミノ-4-(2-アミノエチルアミノ)-6-(2,5-ジクロロフェニル)-

1,3,5-トリアジン塩酸塩

実施例 18 で得た化合物を用いて後記する実施例 32 (工程 1) と同様に操作して目的化合物を得た。

融点 267 ~ 268°C (分解)

元素分析値(C₁₁H₁₂Cl₂N₆ · HCl)

計算値 (%) C: 39.37 H: 3.90 N: 25.04

測定値 (%) C: 39.04 H: 4.15 N: 24.96

実施例 19

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-[8-(3,4,5-トリメトキシベンゾイルオキシ)オクチル-1-アミノ]-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりに8-(3,4,5-トリメトキシベンゾイルオキシ)オクチルアミンを用いて実施例 1 と同様に操作して目的化合物を得た。

融点 72~73°C

元素分析値(C₂₇H₂₃Cl₂N₆O₈)

計算値 (%) C: 56.06 H: 5.75 N: 12.11

測定値 (%) C: 56.09 H: 6.01 N: 12.01

実施例 20

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-(2-ピペリジノエチルアミノ)-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりに2-ピペリジノエチルアミンを用いて実施例 1 と同様に操作して目的化合物を得た。

融点 179 ~ 181°C

元素分析値(C₁₈H₂₀Cl₂N₆)

計算値(%) C: 52.32 H: 5.49 N: 22.88

測定値(%) C: 52.12 H: 5.32 N: 22.79

実施例 2 1

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-[4-[2-(4-メチルフェノキシ)エチル]ピペラジン-1-イル]-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりにN-[2-(4-メチルフェノキシ)エチル]ピペラジンを用いて実施例1と同様にして目的化合物を得た。

融点 140 ~ 141°C

元素分析値(C₂₂H₁₄Cl₂N₆O)

計算値(%) C: 57.52 H: 5.27 N: 18.29

測定値(%) C: 57.59 H: 5.27 N: 18.42

実施例 2 2

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-[2-(N-フェニルアミノ)エチルアミノ]-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりにN-フェニルエチレンジアミンを用いて実施例1と同様に操作して目的化合物を得た。

融点 139 ~ 141°C

元素分析値(C₂₁H₁₄Cl₂N₆)

計算値(%) C: 54.41 H: 4.30 N: 22.40

測定値(%) C: 54.43 H: 4.27 N: 22.55

実施例 2 3

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりにN-(2-ヒドロキシエチル)ピペラ

ジンをを用いて実施例1と同様に操作して目的化合物を得た。

融点 185 ~ 187°C

元素分析値(C₁₁H₁₁Cl₁N₃O)

計算値(%) C: 48.79 H: 4.91 N: 22.76

測定値(%) C: 48.63 H: 4.85 N: 22.74

実施例 2 4

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-(2-モルホリノエチルアミノ)-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりに2-(N-モルホリノ)エチルアミンを用いて実施例1と同様に操作して目的化合物を得た。

融点 159 ~ 161°C

元素分析値(C₁₁H₁₁Cl₁N₃O)

計算値(%) C: 48.79 H: 4.91 N: 22.76

測定値(%) C: 48.56 H: 4.87 N: 22.86

実施例 2 5

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-[4-(ジフェニルメチル)ピペラジン-1-イル]-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりに1-ジフェニルメチルピペラジンを用いて実施例1と同様に操作して目的化合物を得た。

融点 217 ~ 218°C

元素分析値(C₂₃H₂₄Cl₁N₄)

計算値(%) C: 63.55 H: 4.92 N: 17.10

測定値(%) C: 63.68 H: 4.95 N: 17.24

実施例 2 6

2-アミノ-4-[2-(4-ジフェニルメチルピペラジシ-1-イル) エチル
アミノ]-6-(2,5-ジクロロフェニル)-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりに2-(4-ジフェニルメチルピペラジ
シ-1-イル) エチルアミンを用いて実施例1と同様に操作して目的
化合物を得た。

融点 192 ~ 193°C

元素分析値(C₂₁H₂₀Cl₂N₇ · 1/2H₂O)

計算値(%) C: 61.88 H: 5.56 N: 18.03

測定値(%) C: 61.87 H: 5.68 N: 18.07

実施例 27

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-ジエチルアミノ-1,3,5-ト
リアジン

ジエタノールアミンの代わりにジエチルアミン塩酸塩を用いて実
施例1と同様に操作して目的化合物を得た。

融点 137 ~ 138°C

元素分析値(C₁₇H₁₄Cl₂N₆)

計算値(%) C: 50.01 H: 4.84 N: 22.43

測定値(%) C: 50.25 H: 4.75 N: 22.22

実施例 28

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-ジイソプロピルアミノ-1,3,
5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりにジイソプロピルアミンを用いて実
施例1と同様に操作して目的化合物を得た。

融点 158 ~ 159°C

元素分析値(C₁₁H₁₁Cl₂N₃)

計算値(%) C: 52.95 H: 5.63 N: 20.58

測定値(%) C: 53.04 H: 5.53 N: 20.71

実施例 29

2-アミノ-4-[(4-カルバモイルメチル) アミノ]-6-(2,5-ジクロロフェニル)-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりにグリシンアミド塩酸塩を用いて実施例 1 と同様に操作して目的化合物を得た。

融点 260 ~ 261℃

元素分析値(C₁₁H₁₁Cl₂N₃O · 1/4H₂O)

計算値(%) C: 41.59 H: 3.33 N: 26.46

測定値(%) C: 41.98 H: 3.40 N: 25.74

実施例 30

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-ピロリジノ-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりにピロリジンを用いて実施例 1 と同様に操作して目的化合物を得た。 融点 191 ~ 193℃

元素分析値(C₁₁H₁₁Cl₂N₃)

計算値(%) C: 50.34 H: 4.22 N: 22.58

測定値(%) C: 50.35 H: 4.11 N: 22.53

実施例 31

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-(3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)-1,3,5-トリアジン マレイン酸塩

(工程 1) ジエタノールアミンの代わりに 3-ヒドロキシピロ

リジンを用いて実施例1と同様に操作して目的化合物を7.3g得た。

(工程2) 工程1で得た化合物7.1gとマレイン酸2.67gをメタノール100mlに溶解し、溶媒を約1/5まで濃縮し析出する結晶をろ取して目的化合物を淡黄色結晶として6.4g得た。

融点 192 ~ 194℃

元素分析値($C_{11}H_{11}Cl_2N_3O \cdot C_4H_4O_4$)

計算値(%) C: 46.17 H: 3.87 N: 15.84

測定値(%) C: 46.05 H: 3.84 N: 15.75

実施例32

(S)-2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-1,3,5-トリアジン 塩酸塩

(工程1) ジエタノールアミンの代わりに(S)-2-ヒドロキシメチルピロリジンを用いて実施例1と同様に操作して目的化合物を6.2g得た。

(工程2) 工程1で得た化合物5.1gをメタノール50mlに溶解し、これに冷却下20% HCl /メタノール6mlを加え、溶媒を約1/10まで濃縮し析出する結晶をろ取して目的化合物を白色結晶として2.6g得た。

融点 143 ~ 145℃

元素分析値($C_{11}H_{11}Cl_2N_3O \cdot HCl \cdot H_2O$)

計算値(%) C: 42.60 H: 4.60 N: 17.74

測定値(%) C: 42.34 H: 4.61 N: 17.79

実施例33

(R)-2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-1,3,5-トリアジン 塩酸塩

(S)-2-ヒドロキシメチルピロリジンの代わりに(R)-2-ヒドロキシメチルピロリジンを用いて実施例34と同様に操作して目的化合物を得た。 融点 140 ~ 143℃

元素分析値(C₁₁H₁₀Cl₂N₂O · HCl · H₂O)

計算値(%) C: 42.60 H: 4.60 N: 17.74

測定値(%) C: 42.63 H: 4.59 N: 17.86

実施例 34

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-ピペラジノ-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりにピペラジンを用いて実施例1と同様に操作して目的化合物を得た。 融点 163 ~ 165℃

元素分析値(C₁₁H₁₀Cl₂N₄)

計算値(%) C: 48.01 H: 4.34 N: 25.84

測定値(%) C: 47.89 H: 4.21 N: 25.81

実施例 35

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-(4-フェニル-1-ピペラジニル)-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりにN-フェニルピペラジンを用いて実施例1と同様に操作して目的化合物を得た。 融点 203 ~ 206℃

元素分析値(C₁₇H₁₂Cl₂N₄)

計算値(%) C: 56.87 H: 4.52 N: 20.94

測定値(%) C: 56.77 H: 4.43 N: 20.85

実施例 36

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-(4-ヒドロキシ-1-ピペリ

ジニル)-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりに4-ヒドロキシピペリジンを用いて実施例1と同様に操作して目的化合物を得た。

融点 222 ~ 224℃

元素分析値(C₁₁H₁₁Cl₂N₃O)

計算値(%) C: 49.43 H: 4.44 N: 20.59

測定値(%) C: 49.30 H: 4.53 N: 20.44

実施例 37

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-(3-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりに3-ヒドロキシピペリジンを用いて実施例1と同様に操作して目的化合物を得た。

融点 178 ~ 180℃

元素分析値(C₁₁H₁₁Cl₂N₃O)

計算値(%) C: 49.43 H: 4.44 N: 20.59

測定値(%) C: 49.37 H: 4.42 N: 20.57

実施例 38

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-チオモルホリノ-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりにチオモルホリンを用いて実施例1と同様に操作して目的化合物を得た。 融点 239 ~ 241℃

元素分析値(C₁₁H₁₁Cl₂N₃S)

計算値(%) C: 45.62 H: 3.83 N: 20.46

測定値(%) C: 45.45 H: 3.66 N: 20.49

実施例 3 9

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-(2,6-ジメチル-4-ホルホルニル)-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりに2,6-ジメチルホルホルリンを用いて実施例 1 と同様に操作して目的化合物を得た。

融点 192 ~ 195°C

元素分析値(C₁₁H₁₁Cl₂N₃O)

計算値(%) C: 50.86 H: 4.84 N: 19.77

測定値(%) C: 50.62 H: 4.73 N: 19.99

実施例 4 0

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-[4-[3-(4-メチルフェノキシ)プロピル]-1-ピペラジニル]-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりにN-[3-(4-メチルフェノキシ)プロピル]ピペラジンをを用いて実施例 1 と同様に操作して目的化合物を得た。 融点 148 ~ 150°C

元素分析値(C₂₁H₂₁Cl₂N₃O)

計算値(%) C: 58.36 H: 5.54 N: 17.75

測定値(%) C: 58.14 H: 5.43 N: 17.82

実施例 4 1

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-(3-ピロリン-1-イル)-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりに3-ピロリンを用いて実施例 1 と同様に操作して目的化合物を得た。 融点 205 ~ 206°C

元素分析値(C₁₁H₁₁Cl₂N₃)

計算値(%) C: 50.67 H: 3.60 N: 22.73

測定値(%) C: 50.61 H: 3.57 N: 22.69

実施例 4 2

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-(3-オキソ-1-ピペラジ
ル)-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりに2-オキソピペラジンをを用いて実施
例 1 と同様に操作して目的化合物を得た。 融点 > 275℃

元素分析値(C₁₃H₁₁Cl₂N₄O)

計算値(%) C: 46.04 H: 3.57 N: 24.78

測定値(%) C: 45.86 H: 3.73 N: 24.60

H-NMR(DMSO-d₆) δ: 3.23(2H, bs), 3.89(2H, bs), 4.20(2H, S),

7.20(2H, bs), 7.56(2H, S), 7.73(1H, S), 8.11(1H, S)

実施例 4 3

2-アミノ-4-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)-6-(2,5-ジクロロフェ
ニル)-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりに4-ベンジルピペリジンをを用いて実
施例 1 と同様に操作して目的化合物を得た。 融点 159 ~ 161℃

元素分析値(C₂₁H₁₇Cl₂N₄)

計算値(%) C: 60.88 H: 5.11 N: 16.90

測定値(%) C: 60.74 H: 5.09 N: 16.97

実施例 4 4

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-(ヘキサメチレンイミン-1
-イル)-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりにヘキサメチレンイミンを用いて実

施例 1 と同様に操作して目的化合物を得た。 融点 155 ~ 156°C

元素分析値(C₁₁H₁₇Cl₂N₃)

計算値(%) C: 53.27 H: 5.07 N: 20.71

測定値(%) C: 53.17 H: 4.99 N: 20.66

実施例 4 5

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-(2-メチル-1-ピペリジニル)-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりに2-メチルピペリジンをを用いて実施例 1 と同様に操作して目的化合物を得た。 融点 136 ~ 137°C

元素分析値(C₁₁H₁₇Cl₂N₃)

計算値(%) C: 53.27 H: 5.07 N: 20.71

測定値(%) C: 52.81 H: 4.90 N: 20.95

実施例 4 6

2-アミノ-4-(2-カルボキシ-4-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)-6-(2,5-ジクロロフェニル)-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりに4-ヒドロキシプロリンを用いて実施例 1 と同様に操作して目的化合物を得た。 融点 138 ~ 145°C

元素分析値(C₁₁H₁₁Cl₂N₃O₃ · H₂O)

計算値(%) C: 43.32 H: 3.89 N: 18.04

測定値(%) C: 43.63 H: 3.65 N: 18.17

実施例 4 7

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-(2-ヒドロキシメチル-4-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりに2-ヒドロキシメチル-4-ヒドロキ

シピロリジンを用いて実施例 1 と同様に操作して目的化合物を白色粉末として得た。

元素分析値($C_{11}H_{11}Cl_2N_3O_2 \cdot 1/2EtOH \cdot 1/2H_2O$)

計算値 (%) C: 46.40 H: 4.93 N: 18.04

測定値 (%) C: 46.36 H: 4.80 N: 18.24

H-NMR($CDCl_3$) δ : 1.7~2.0(1H, m), 2.1~2.25(1H, m),

2.67(1H, bs), 3.4~3.85(3H, m), 3.95~4.25(1H, m),

4.35 ~4.55(2H, m), 5.53(2H, d, $J=11Hz$),

7.25 ~7.4(2H, m), 7.65(1H, d, $J=19Hz$)

実施例 4 8

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-(3-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル)-1,3,5-トリアジン 塩酸塩

ジエタノールアミンの代わりに3-ヒドロキシメチルピロリジンを用いて実施例 1 と同様に操作した後、実施例 3 2 (工程 2) と同様に操作して目的化合物を得た。融点 241 ~ 243°C

元素分析値($C_{11}H_{11}Cl_2N_3O \cdot HCl$)

計算値 (%) C: 44.64 H: 4.28 N: 18.59

測定値 (%) C: 44.47 H: 4.34 N: 18.68

実施例 4 9

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-(4-メタンスルホニル-1-ピペラジニル)-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりに1-メタンスルホニルピペラジンをを用いて実施例 1 と同様に操作して目的化合物を得た。

融点 184 ~ 186°C

元素分析値(C₁₁H₁₁Cl₂N₂O₂S)

計算値(%) C: 41.70 H: 4.00 N: 20.84

測定値(%) C: 41.59 H: 3.85 N: 20.91

実施例 50

(S)-2-アミノ-4-(2-カルボキシ-1-ピロリジニル)-6-(2,5-ジクロロフェニル)-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりに(S)-プロリンを用いて実施例1と同様に操作して目的化合物を得た。 融点 144 ~ 147°C

元素分析値(C₁₁H₁₁Cl₂N₂O₂S)

計算値(%) C: 47.47 H: 3.70 N: 19.77

測定値(%) C: 47.59 H: 3.88 N: 19.77

実施例 51

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-(3-メタンスルホニルアミノ-1-ピロリジニル)-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりに3-メタンスルホニルアミノピロリジを用いて実施例1と同様に操作して目的化合物を得た。

融点 102 ~ 107°C

元素分析値(C₁₁H₁₁Cl₂N₂O₂S · 1/2CH₃OH · 1/2CHCl₃)

計算値(%) C: 39.44 H: 3.98 N: 18.71

測定値(%) C: 39.77 H: 3.90 N: 18.77

実施例 52

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-(3-ヒドロキシ-1-アゼチジニル)-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりに3-ヒドロキシアゼチジンを用いて

実施例 1 と同様に操作して目的化合物を得た。

融点 256 ~ 257°C

元素分析値(C₁₁H₁₁Cl₂N₂O)

計算値(%) C: 46.17 H: 3.55 N: 22.44

測定値(%) C: 45.93 H: 3.48 N: 22.03

実施例 5 3

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-(3-ヒドロキシメチル-1-アゼチジニル)-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりに3-ヒドロキシメチルアゼチジンを
用いて実施例 1 と同様に操作して目的化合物を得た。

融点 224 ~ 226°C

元素分析値(C₁₁H₁₁Cl₂N₂O)

計算値(%) C: 47.87 H: 4.02 N: 21.47

測定値(%) C: 47.67 H: 3.88 N: 21.15

実施例 5 4

2-アミノ-4-(2-カルボキシ-1-ピペリジニル)-6-(2,5-ジクロロフェニル)-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりに2-カルボキシピペリジンを
用いて実施例 1 と同様に操作して目的化合物を得た。

融点 237 ~ 240°C

元素分析値(C₁₁H₁₁Cl₂N₂O₂)

計算値(%) C: 48.93 H: 4.11 N: 19.02

測定値(%) C: 48.58 H: 4.19 N: 18.79

実施例 5 5

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-(4-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ピペリジニル)-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりに4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジンを用いて実施例1と同様に操作して目的化合物を得た。

融点 176 ~ 178°C

元素分析値(C₂₀H₁₇Cl₂N₃O)

計算値(%) C: 57.70 H: 4.60 N: 16.82

測定値(%) C: 57.54 H: 4.58 N: 16.76

実施例 56

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-(4-オキソ-1-ピペリジニル)-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりに4-オキソピペリジンを用いて実施例1と同様に操作して目的化合物を得た。 融点 223 ~ 225°C

実施例 57

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-(4-ヒドロキシメチル-1-ピペリジニル)-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりに4-ヒドロキシメチルピペリジンを用いて実施例1と同様に操作して目的化合物を得た。

融点 173 ~ 175°C

元素分析値(C₁₈H₁₇Cl₂N₃O)

計算値(%) C: 50.86 H: 4.84 N: 19.77

測定値(%) C: 50.79 H: 4.80 N: 19.74

実施例 58

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-(1-オキソチオモルホリン

-4-イル)-1,3,5-トリアジン

実施例 38 で得られた化合物 2.0g を酢酸 150ml に溶解し、これに 30% 過酸化水素水 1.3ml を氷冷下で滴下し、同温度で 3 時間攪拌した。過剰の過酸化水素を亜硫酸ナトリウム水溶液で分解後、濃縮して析出する結晶をろ取し、水洗、乾燥して目的化合物を白色結晶として 1.86g 得た。融点 267 ~ 269℃

元素分析値 (C₁₁H₁₁Cl₂N₃O₅)

計算値 (%) C: 43.58 H: 3.66 N: 19.55

測定値 (%) C: 43.21 H: 3.58 N: 19.24

実施例 59

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-(1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イル)-1,3,5-トリアジン

実施例 38 で得られた化合物 2.0g を酢酸 150ml に溶解し、これに 30% 過酸化水素水 2.5ml を氷冷下で滴下し、50℃ で 6 時間攪拌した。析出する結晶をろ取し、メタノールで洗浄し、乾燥して目的化合物を白色結晶として 1.84g 得た。融点 > 275℃

元素分析値 (C₁₁H₁₁Cl₂N₃O₄S)

計算値 (%) C: 41.72 H: 3.50 N: 18.71

測定値 (%) C: 41.80 H: 3.50 N: 18.67

H-NMR(DMSO-d₆) δ: 3.1~3.25(2H, m), 4.1 ~ 4.25(2H, m),

7.2~7.35(2H, bs), 7.56(2H, s), 7.73 ~ 7.75(1H, m)

実施例 60

1,5-ジデオキシ-1,5-[[2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-1,3,5-トリアジン-6-イル]イミノ]-D-グルシトール

ジェタノールアミンの代わりに1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトールを用いて実施例1と同様に操作して目的化合物を白色粉末として得た。

元素分析値($C_{11}H_{17}Cl_2N_3O_4 \cdot 1/2C_2H_5OH \cdot 3/10H_2O$)

計算値(%) C: 44.62 H: 4.82 N: 16.26

測定値(%) C: 44.65 H: 4.99 N: 16.32

H-NMR(DMSO- d_6) δ : -3.29 ~ 3.38(1H, m), 3.49 ~ 3.54(1H, m),

3.58 ~ 3.66(2H, m), 3.74 ~ 3.82(2H, m),

4.45 ~ 4.57(2H, m), 4.67(1H, t, $J=5Hz$),

4.89 ~ 4.96(2H, m), 5.19 ~ 5.21(1H, m),

6.85 ~ 7.05(2H, bs), 7.53 ~ 7.58(2H, m),

7.69 ~ 7.70(1H, m)

実施例 6 1

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-(1-アゼチジニル)-1,3,5-トリアジン

ジェタノールアミンの代わりにアゼチジニンを用いて実施例1と同様に操作して目的化合物を得た。 融点 207 ~ 208°C

元素分析値($C_{11}H_{11}Cl_2N_5$)

計算値(%) C: 48.67 H: 3.74 N: 23.65

測定値(%) C: 48.58 H: 3.66 N: 23.63

実施例 6 2

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-(3-アミノメチル-1-ピロリジニル)-1,3,5-トリアジン 二塩酸塩

ジェタノールアミンの代わりに3-(t-ブトキシカルボニルアミノ

メチル) ピロリジンを用いて実施例1と同様に操作して得られた化合物6.3gをメタノール60mlに溶解し、氷冷下攪拌しながら、30% HCl / CH_3OH 20ml を加え、2時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、目的化合物 4.18gを得た。 融点 $> 275^\circ\text{C}$

元素分析値($\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)

計算値 (%) C: 37.52 H: 4.95 N: 18.75

測定値 (%) C: 37.60 H: 4.96 N: 18.93

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.7~1.95(1H, m), 2.05~2.3(1H, m),
2.5~2.8(1H, m), 2.92(2H, bs), 3.25~3.45(1H, m),
3.45 ~3.65(1H, m), 3.65 ~4.0(2H, m), 7.68(2H, s),
7.83(1H, s), 8.31(3H, bs)

実施例 6 3

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-(3-メタンスルホニルアミノメチル-1-ピロリジニル)-1,3,5-トリアジン 塩酸塩

実施例 6 2 の化合物を中和して得られた遊離塩基2.1gをTHF 40mlに溶解し、炭酸カリウム 0.94gとメタンスルホニルクロリド 0.78gを加え、室温で20時間反応した。THF を濃縮し、残留物に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を水洗、乾燥してクロロホルムを留去して得た残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl_3 : MeOH =19:1で溶出)で精製し、得られた2.3gの油状物を実施例 3 2 (工程 2)と同様に操作して目的化合物を得た。

融点 $220 \sim 230^\circ\text{C}$

元素分析値($\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$)

計算値 (%) C: 38.93 H: 4.36 N: 18.16

測定値 (%) C: 38.64 H: 4.13 N: 17.92

参考例 4

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-ピペリジノ-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりにピペリジンを用いて実施例 1 と同様に操作して目的化合物を得た。 融点 192 ~ 194℃

元素分析値(C₁₁H₁₁Cl₂N₃)

計算値 (%) C: 51.87 H: 4.66 N: 21.60

測定値 (%) C: 51.86 H: 4.65 N: 21.64

参考例 5

2-アミノ-4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン

ジエタノールアミンの代わりにモルホリンを用いて実施例 1 と同様に操作して目的化合物を得た。 融点 189 ~ 191℃

元素分析値(C₁₁H₁₁Cl₂N₃O)

計算値 (%) C: 47.87 H: 4.02 N: 21.47

測定値 (%) C: 47.85 H: 3.92 N: 21.52

試験例 1

肝炎抑制作用

本発明化合物の肝炎抑制作用は、以下に記載するように、マウスを用いた試験により確認することができた。この試験方法は、動物での肝炎抑制作用の評価法のうち、最も広く用いられている。本法での肝炎抑制作用と肝炎治療作用のヒトでの臨床効果とは高い相関性を示すと言われる(Kondo, Y. et al. Chem. Pharm. Bull. 38,

2887-2889, 1990)。

方法：8週令の雄性BALB/Cマウスに BCG 1mgを静注し、2週間後に被験薬物50mg/kgを経口投与し、その1時間後にリポポリサッカライド(LPS) 2.5 μ g を静注して肝炎を惹起した。LPS 投与死亡率は48時間後の死亡率を観察した。対照群における死亡率は、80～100%であった。血漿トランスアミナーゼ(GOT, GPT)は、LPS 投与8時間後頃より上昇するので、4時間ではまだ十分な上昇が見られないが、参考のためにLPS 投与4時間後に眼窩静脈より採血し、血漿トランスアミナーゼ(GOT, GPT)を測定した。比較化合物としては、2,4-ジアミノ-6-(2,5-ジクロロフェニル)-1,3,5-トリアジンを用いた。結果を表1に示す。

表1 マウスにおけるBCG-LPS 惹起劇症肝炎抑制作用

被験薬物 (実施例 No.)	死亡動物数 /使用動物数	抑制率	
		GOT	GPT
実施例 1	2/10**	37**	17
実施例 2	0/10**	46**	33*
実施例 3	0/10**	37**	38
実施例 5	0/10**	43**	18
実施例 6	2/10**	34**	29
実施例 2 1	0/10**	29**	10
実施例 3 0	0/18**	45**	31**
実施例 3 1	1/18**	47**	34**
実施例 3 2	0/18**	62**	60**
実施例 3 3	0/18**	39*	41*
実施例 3 7	0/18**	43**	38*
実施例 5 6	0/15**	38**	37**
実施例 6 2	0/15**	29*	38**
参考例 5	0/18**	58**	45**
対照化合物	0/10*	21	-6

* p < 0.05

** p < 0.01

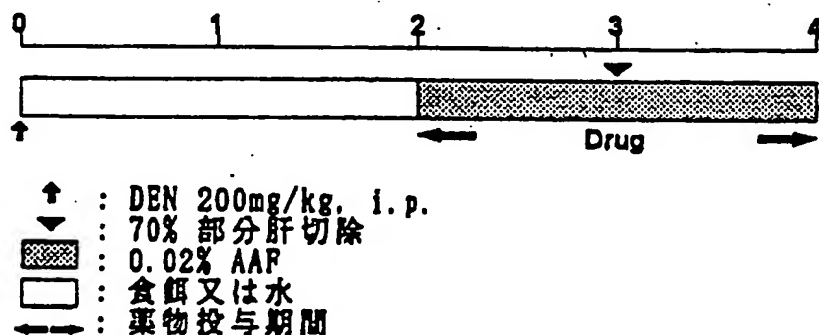
本発明化合物は、比較化合物とほぼ同等の死亡抑制作用を示し、肝障害の指標である血清トランスアミナーゼの上昇を極めて強く抑制した。

以上のように本発明化合物は、強い肝炎抑制作用を有することから、肝炎の治療及び予防に有用である。

試験例 2

肝化学発癌に対する抑制作用

方法：5週令の雄性F344ラット(Slc)を用い、Solt and Faberの方法(Nature, 263: 702-703, 1976)に準拠し、次の図に示した実験計画により前癌病変を作製した。



即ち、試験期間を4週間とし、初めにジエチルニトロソアミン（以下、DEN 略す）200mg/kgを腹腔内投与し、2週目より2-アセチルアミノフルオレン（以下、AAP と略す）0.02%を含む飲料水を自由摂取させた。DEN 投与後3週目の初めには70%の部分肝切除を行った。被験薬物は、2週目より粉末飼料(P-2/船橋農場)に0.01%の割合で混合し、最終日まで投与した。被験薬物として実施例1の化合物、対照化合物としては、2,4-ジアミノ-6-(2,5-ジクロロフェニル)-1,3,5-トリアジンを用いた。

全ての動物は、試験終了日にエーテル軽麻酔下で頸椎脱臼により

屠殺した。直ちに肝臓の一部を摘出し、ドライアイス・アセトンを用い、急速凍結し、保存した。肝臓は、8 μ mの凍結切片を作製し、ペクタステインABC キット（フナコシ薬品）を用い、抗グルタチオン-S-トランスフェラーゼプラセンタルフォーム（以下、GST-P と略す）抗体を一次抗体とし、ABC 法（酵素抗体法）により免疫染色を行った。即ち、切片を乾燥下で室温に戻し、pH 7.2の10mMのリン酸塩緩衝食塩液（phosphate buffered saline、以下PBS と略す）に15分間浸した。次いで、ヤギ正常血清と一次抗体（500倍希釈20 μ l）を切片にかけ、一夜反応させた。反応後切片をPBS で洗浄し、抗ウサギ二次抗体をかけ、30分反応させた。PBS で洗浄後、アビジン・ビオチン複合体をかけ、30分反応させた。PBS で洗浄後、過酸化水素を0.02%含有する0.1%ジアミノベンジジン（DAB）で発色させ、脱水し、封入した。

肝組織面積1 cm²あたりのGST-P 陽性病巣数を光学顕微鏡下で計数し、面積は画像解析装置（SPICCA-II 日本アビオニクス社）で測定した。平均値の有意差検定は、スチューデントのt検定で行い、危険率5%以下を有意と判定した。結果を表2に示す。

表2 ラットにおける肝化学発癌に対する抑制効果

被験薬物 (実施例 No.)	動物数	GST-P ⁺ foci (N/cm ²)		GST-P ⁺ area (mm ² /cm ²)	
		mean \pm S.E.	抑制率(%)	mean \pm S.E.	抑制率(%)
コントロール 実施例1	10	58.4 \pm 6.7	—	1.5 \pm 0.3	—
	10	41.5 \pm 5.2	28.9	0.8 \pm 0.2	48.6
コントロール 対照化合物	6	75.2 \pm 16.3	—	3.9 \pm 0.7	—
	8	67.9 \pm 8.7	9.7	3.6 \pm 0.7	7.7

本発明化合物0.01%は、GST-P 陽性病巣数及び面積を減少させた。それらの抑制率はそれぞれ28.9%、48.6%であった。一方、対照化合物0.01%は、GST-P 陽性病巣数（抑制率9.7%）及び面積（抑制率7.7%）で抑制効果認めなかった。

試験例 3

急性毒性

雌雄のラット(SD 系、280-360mg)を一群5匹として使用した。前日(16-18時間前)より絶食した後、ゾンデを用いて強制的に実施例1の化合物1g/kgを経口投与し、以後一週間の死亡率を観察した。その結果、死亡例はなかった。

本発明化合物の毒性は、非常に低い。

試験例 4

体重増加に対する作用

ラットに実施例1の化合物を連日経口投与して体重増加に対する作用を検討した。本発明化合物は、1.000mg/kgの連続投与でも体重

増加に影響を及ぼさなかった。

処方例 1

実施例 1 の化合物 2g をとり、乳糖 70g、コーンスターチ 30g と均一に混合した後、これに 16% のヒドロキシプロピルセルロース溶液 25ml を加え、攪拌造粒した。これを乾燥後、整粒し、ステアリン酸マグネシウム 2g、タルク 2g を加えて混合し、ロータリー打錠機にて錠剤を製造する。

処方 1 錠 110mg 中

実施例 1 の化合物	2mg
乳糖	70mg
コーンスターチ	30mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg
タルク	2mg

処方例 2

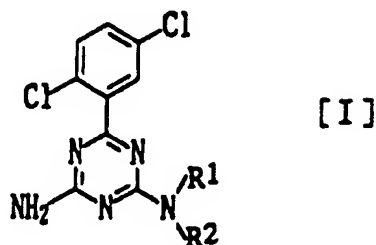
実施例 1 の化合物 4 mg に乳糖 996mg を加えて均一に混合し、散剤を製造する。

産業上の利用可能性

以上のように本発明化合物は、強い肝炎抑制作用及び対照化合物のイルソグラジンマレイン酸塩で認められなかった肝発癌抑制作用を有し、毒性が低く、安全な化合物であることから、ヒトを含む哺乳動物に対して肝炎の治療及び予防に有用である。

請求の範囲

1. 次の一般式〔I〕で表される化合物及びその溶媒和物並びにその塩を有効成分とする医薬。



式中、 R^1 、 R^2 は同一又は異なって、水素、置換されていてもよいアルキル、アラルキル、アラルケニル、若しくはアリールを表すか、又は R^1 と R^2 が隣接するNと一緒になって NR^1R^2 で4～8員の環状アミノを表す。かかる環状アミノは、当該窒素のほか、に環構成原子として窒素、酸素又は硫黄を有していてもよく、更に置換されていてもよい。但し、 R^1 と R^2 がともに水素である場合を除く。

2. R^1 、 R^2 が同一又は異なって、①水素、②無置換又はヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、4～8員の環状アミノ、カルボキシ、カルバモイル、アリールオキシ、アロイルオキシからなるグループから選択される置換基によって置換されたアルキル、③アラルキル、④アラルケニル、又は⑤アリールを表す請求項1記載の医薬。

3. NR^1R^2 が無置換又はヒドロキシ、オキシ、カルボキシ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アリールオキシアルキル、アミノアルキル、アルキルスルホニルアミノアルキル、アルキルスルホニル

アミノ、アルキルスルホニルアラルキル、アルキルスルホニル、アリール、アラルキル、2-ピリミジル、環状アミノからなるグループから選択される置換基によって置換された4～8員の環状アミノである請求項1記載の医薬。

4. R^1 、 R^2 が同一又は異なってヒドロキシアルキルを表すか、又は、 $NR^1 R^2$ が置換されていてもよいピロリジノ、ピペリジノ又はモルホリノである請求項1記載の医薬。

5. R^1 、 R^2 が同一又は異なってヒドロキシアルキルを表すか、又は、 $NR^1 R^2$ が無置換又はヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、アルキル、アミノ若しくはアミノアルキルで置換されたピロリジノ、ピペリジノ又はモルホリノである請求項7記載の医薬。

6. 肝炎治療剤である請求項1～5記載の医薬。

7. 請求項1～5記載の化合物及びその溶媒和物並びにその塩。但し、 R^1 と R^2 がともに水素である場合、及び $NR^1 R^2$ が無置換ピペリジノ又はモルホリノである場合を除く。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/01577

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ A61K31/53, A61K31/535, A61K31/54, A61K31/55

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ A61K31/53, A61K31/535, A61K31/54, A61K31/55, C07D251/18, C07D401/00, C07D403/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 52-118484, A (Nippon Shinyaku Co., Ltd.), October 4, 1977 (04. 10. 77) & US, 4103009, A & DE, -2713933, A	1 - 7
A	JP, 58-55423, A (Nippon Shinyaku Co., Ltd.), April 1, 1983 (01. 04. 83) & US, 4487770, A & EP, 114907, A	1 - 7
A	JP, 57-35587, A (Nippon Shinyaku Co., Ltd.), February 26, 1982 (26. 02. 82) & US, 4333933, A & DE, 3121922, A	1 - 7
A	JP, 59-106473, A (Nippon Shinyaku Co., Ltd.), June 20, 1984 (20. 06. 84) & US, 4554275, A & DE, 3343550, A	1 - 7
A	WO, 91-1733, A (Nippon Shinyaku Co., Ltd.), February 21, 1991 (21. 02. 91) & JP, 2-510927x	1 - 7
A	Chemical Abstracts, Abstract No. 115:105953	1 - 7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

October 20, 1995 (20. 10. 95)

Date of mailing of the international search report

November 14, 1995 (14. 11. 95)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/01577

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	(1991) (Abstract of Mizoguchi, Yasuhiro; Kawada, Norifumi; Ichikawa, Yuzo; Kobayashi, Kenzo; Morisawa, Seiji; "Effects of irsoglandine maleate in an experimentally induced acute hepatic failure model using mice" Gastroenterol. Jpn., 26(2), 177-181 (1991))	

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ A61K31/53, A61K31/535, A61K31/54,
A61K31/55

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl.⁸ A61K31/53,
A61K31/535, A61K31/54, A61K31/55,
C07D251/18, C07D401/00, C07D403/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

OAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 52-118484 A (日本新薬株式会社), 4. 10月, 1977 (04. 10. 77) & US4103009A & DE2713933A	1-7
A	JP, 58-55423 A (日本新薬株式会社), 1. 4月, 1983 (01. 04. 83) & US4487770A & EP114907A	1-7
A	JP, 57-35587 A (日本新薬株式会社),	1-7

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に発議を提起する文献又は他の文献の発行日
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
(理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
に引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

20. 10. 95

国際調査報告の発送日

14.11.95

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

塚 中 直 子

4 0 7 4 3 1

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	26. 2月 1982 (26. 02. 82) &US4333933A &DE3121922A	
A	JP, 59-106473A (日本新薬株式会社), 20. 6月 1984 (20. 06. 84) &US4554275A &DE3343550A	1-7
A	WO 91-1733 A (日本新薬株式会社), 21. 2月 1991 (21. 02. 91) &JP 2-510927x	1-7
A	Chemical Abstracts 要約番号 115:105953 (1991) (Misoguchi, Yasuhiro; Kawada, Norifumi; Ichikawa, Yuzo; Kobayashi, Kenzo; Morisawa, Seiji "Effects of irsoglandine maleate in an experimentally induced acute hepatic failure model using mice" Gastroenterol. Jpn, 26(2), 177-181 (1991)の要約)	1-7